介入封堵术治疗伴偏头痛卵圆孔未闭的相关性进展

廖斌

永州市中心医院心胸外科

摘要：偏头痛（migraine）是一种反复发作的慢性神经血管性疾病，也是临床最常见的原发性头同类型，一旦发病将会严重影响患者的生活质量和劳动能力，被世界卫生组织列为最致残疾的疾病之一。近年来，有研究者发现偏头痛患者中卵圆孔未闭（patent foramen ovale，PFO）的存在率远远高于正常人群，部分偏头痛患者在进行 PFO 封堵术后，偏头痛的症状也能得到明显改善。本文就介入封堵术治疗 PFO 伴偏头痛的相关性进行综述。

关键词：偏头痛; 卵圆孔未闭; 卵圆孔封堵术

Abstract： Migraine is a recurrent chronic neurovascular disease and the most common type of primary headache in the clinic, once the onset of the disease, it will seriously affect the quality of life and working ability of the patients, and has been listed as one of the most disabling diseases by the World Health Organization. In recent years, some researchers have found that the existence rate of patent foramen ovale (PFO) in migraine patients is much higher than that in the normal population, and some migraine patients' migraine symptoms can be significantly improved after PFO occlusion. This article reviews the relevance of interventional occlusion for the treatment of PFO with migraine.

Key words: migraine　Patent foramen ovale　Patent Foramen Ovale Closure

偏头痛是临床中常见的一种疾病，其症状可表现为单侧或双侧搏动性头痛，常合并恶心、呕吐、畏光畏声等。目前关于偏头痛发病机制仍不明确，可能与遗传、内分泌代谢、环境因素、精神因素有关，正是因为模糊的病因限制了偏头痛的有效治疗。在 2012 年在中国大陆对原发性头痛的流行病学调查中，中国成年人偏头痛的患病率为 9.3%，对生活有中度、重度影响以及需要有效医学治疗的患者分别为 38.0%、23.1% 和 47.9%[1]。我国人口基数大，偏头痛的发病率高，因此我国有相当一部分的人群正在面临偏头痛的折磨。在近年来的临床实践中发现，偏头痛患者中 PFO 的存在率远远高于正常人群，卵圆孔封堵术后偏头痛症状可得到明显改善，本文将结合相关文献报道，对 PFO 介入封堵术治疗 PFO 伴偏头痛相关性进展及并发症进行综述。

1.卵圆孔的解剖特点

心脏在胚胎发育的时期，心房为一个单心房，原始的单个心房通过两个隔膜（原发隔和继发隔）的形成和融合而分为左右心房两个部分。妊娠第四周开始，在心房的后上部发育出一个由上皮细胞、胶原纤维和心肌组织构成的薄层隔膜，称为原发隔。它从原始心房顶向心内膜垫生长，在原发隔生长的过程中其上部逐步被吸收形成左右两侧心房的新通道，称为第二孔。另一方面，在原发隔的右侧紧贴于原发隔向后下方对向上腔静脉入口生长，此隔膜称为继发隔，它逐渐生长并部分与第二孔重叠，形成一个椭圆形窗口的不完全隔膜，称为卵圆窝。左右心房在此区域仅由原发隔的薄膜覆盖，卵圆窝的上缘存在一小间隙，胎儿右心房内富含氧气的血液经此间隙及第二孔进入到左心房，该通道被称为卵圆孔[2]。这种

解剖结构使含氧血液从胎盘的下腔静脉穿过该通道进入动脉循环，绕过了没有呼吸功能的胎儿肺，将含氧血液输送到大脑及其他各个脏器，对胎儿发育至关重要。出生以后，胎儿肺部呼吸运动使得氧气进入肺泡导致肺小动脉的开放，右心房及肺动脉阻力下降；另一方面肺静脉回流到左心房的血量增多，导致左房压力的上升，在这其中一种机制或两种共同机制的作用下，左心房的压力超过右心房，原发隔的薄膜在心房内压力下覆盖在卵圆孔表面与心房肌发生纤维粘连，使之闭合[2,3]。大约 75%的人在两岁前完成这种闭合，但另外 25%的人在闭合的过程中会出现一种狭缝状的缺陷，类似于隧道，即为 PFO。

2.卵圆孔未闭与偏头痛的关系

在临床工作过程中，大量学者发现 PFO 的患者常常以反复头痛的主诉就诊，而偏头痛的患者检查中发现存在 PFO 的情况也比在正常人群中的比例高。这些临床事件提示 PFO 和偏头痛之间存在这一定关联。1998 年，Del 等[4]第一次描述了从右向左分流（Right To Left Shunt，RLS）、中风和先兆偏头痛之间的联系。在此研究中，44 名患有先兆偏头痛，将他们与 73 名年龄小于 50 岁的局灶性脑缺血患者和 50 名无脑血管疾病症状且没有偏头痛病史的对照者进行比较，所有受试者均接受双侧经颅多普勒造影检查，结果显示，44 名偏头痛患者中有 18 名 (41%) 出现 RLS，而 50 名对照者中有 8 名 (16%) 有 RLS($P<0.05$)。73 名脑缺血患者中有 26 名（35%）患有 RLS，得出先兆偏头痛患者的 RLS 患病率显着高于正常对组，并且与年轻卒中患者的 RLS 患病率相似。Schwedt 等[5]对截至 2008 年发表的病例对照研究进行了系统的回顾，他们得出的结是，有先兆的偏头痛在卵圆孔未闭患者中比在一般人群中更常见。Anzola 等[6]比较了 113 名先兆

偏头痛患者、53 名无先兆偏头痛患者和 25 名年龄相匹配的对照组 RLS 的频率。有先兆偏头痛的受试者中有 48%的人有 PFO 与对照组有统计学差异，但在无先兆偏头痛的受试者中(23%)与对照组(20%)没有差异。Wilmshurst 等[7]最先报道了卵圆孔封堵术后可以改善偏头痛症状,在 37 例接受卵圆孔封堵术的患者中，21 例(57%)有偏头痛史，16 例有先兆偏头痛史，5 例有非先兆性偏头痛。在卵圆孔封堵后，有先兆的 16 名偏头痛患者中有 7 名(44%)完全缓解了偏头痛，剩下的 9 名患者中有 8 名偏头痛的频率和严重程度都有所改善，而 5 名非先兆性偏头痛患者中有 3 名(60%)偏头痛完全缓解。Butera 等[8]应用荟萃分析的方法系统搜索了从 2000 年 1 月至 2008 年 12 月 Bio Medcentral、Google Scholar 和 PubMed 的相关临床研究，纳入了 522 名行 PFO 封堵术的 PFO 合并偏头痛者，46%(95%CL 25-67%)的患者偏头痛完全治愈，83%(95%CL 78-88%)的患者偏头痛缓解或显著改善。因此，大量研究表明卵圆孔未闭与偏头痛之间存在关联性，且卵圆孔的封堵可以改善偏头痛的症状。

3.卵圆孔未闭诱发偏头痛发病机制

到目前为止，对于 PFO 导致偏头痛的病理生理机制仍未有统一定论，本文就目前对 PFO 导致偏头痛的主要几种假说进行总结。

3.1 反常栓塞学说

反常栓塞学说，是目前较多学者支持的假说之一。该学说认为，在卵圆孔关闭情况下，静脉中的一些微小栓子（如空气、微小血栓等）会在经过肺循环时被过滤掉，当存在卵圆孔未闭时，静脉中的微小栓子会从右心房通过卵圆孔直接进

入左心房，绕过肺循环直接进入体循环，从而导致动脉栓塞，相应动脉供血区域供血量下降，引起偏头痛的发作。Nozari 等[9]发现向小鼠颈动脉内注入微粒或空气微栓子（类似静脉中的微小栓子），发现可以在触发皮层扩散抑制（Cortical Spreading Depression，CSD）的同时不造成脑梗死。而 CSD 又可激活三叉神经传导通路，进而导致感受痛觉的支配区产生刺激，从而引发偏头痛[10]。此动物实验较好的支持了这一学说。

3.2 血管活性物质学说

PFO 合并偏头痛的患者因心房内存在右向左分流，静脉血中一些血管活性物质（5-羟色胺、降钙素源基因相关肽等）可以绕过肺循环直接进入体循环，导致动脉血中一些血管活性物质的突然升高，这些血管活性物质原本是会在肺循环过程中灭活，不会进入或者很少进入体循环。血管活性物质（如 5-羟色胺）水平的突然升高可能是触发皮层抑制性扩散的一个重要部分,继而激活对疼痛敏感的三叉神经血管系统纤维,导致偏头痛发作[11]。

3.3 短暂性低氧血症学说

卵圆孔未闭所致右向左分流，从而引起短暂性低氧血症导致偏头痛发作。这个学说解释了当一些卵圆孔未闭患者突然咳嗽或 Valsalva 动作时短暂性右心房压力升高超过左心房，即可发生右向左分流，从而引起短暂性低氧血症，触发偏头痛的发作[12]。

3.4 遗传学说

Wilmshurst 等[13]对 20 个家庭的 71 例偏头痛患者超声心动图报告进行分析，发现在有先兆偏头痛和心房分流的患者中，伴有明显 RLS 的 21 名患者的一级亲属中有 15 例(71.4%)也伴有先兆偏头痛，而未伴有明显分流的 14 名患者一级亲属中的 3 例(21.4%)也伴有先兆偏头痛，研究显示心房分流符合常染色体显性遗传，与先兆性偏头痛存在遗传相关性。

4.介入封堵术对 PFO 合并偏头痛治疗提供了新方法

偏头痛是一种慢性疾病，具有反复发作的特点，主要以药物治疗为主[14]。根据偏头痛症状的稳定期和发作期，治疗方案分为预防治疗和急性期治疗。其目的：1）偏头痛患者在稳定期时通过预防治疗，降低发作频率、减轻发作程度、减少致残风险；2)在偏头痛的急性发作时，能够快速和持续缓解头痛、减少头痛再发、恢复患者的正常生活。但偏头痛药物在使用的过程中发现，仍有相当一部分患者对药物治疗不敏感或对药物的过度滥用，而且长期的药物治疗还会带来许多药物副作用的发生。这些问题迫使我们临床工作者急切需要寻找新的治疗方法。近年来，有研究发现 PFO 封堵术可以改善 PFO 合并偏头痛患者的临床症状，这为偏头痛的治疗提供了一种新的方法，尤其是对于那些顽固性头痛、药物治疗效果差的患者。

Anzola 等[15]对 50 例偏头痛接受 PFO 封堵手术治疗的患者和 27 例偏头痛接受药物治疗的患者进行病例对照研究，两组患者在基本临床资料上无差异性，通过 12 个月随访后发现，50 例偏头痛接受 PFO 封堵手术治疗的患者有 18 例（36%）的偏头痛症状完全缓解，39 例（78%）的偏头痛症状有所改善；27 例接受药物治疗组中，23 例（85%）偏头痛症状无缓解或头痛加重。PFO 封堵与药物治疗

相比对偏头痛改善明显，且在先兆性偏头痛和无先兆性偏头痛的缓解效果无差异性。Wahl[16]]对 150 例接受 PFO 封堵术的偏头痛患者进行回顾性分析，结果显示 51 例(34%)偏头痛完全缓解，72 例(48%)偏头痛的发作频率、严重程度、持续时间均有不同程度的改善。其中 96 例先兆性偏头痛患者在接受后 PFO 封堵术后，68 例（70%）的偏头痛完全缓解。xing 等[17]等在中国人群中评估了 PFO 封堵治疗偏头痛的安全性和有效性的研究中，对 125 名 PFO 合并偏头痛的患者行封堵术后随访，和药物治疗组之间的 HIT-6 评分对比，偏头痛影响减少了 73.6%，证明经 PFO 封堵术对偏头痛的治疗有效（$p<0.001$）。

5.介入封堵卵圆孔并发症

过去对于卵圆孔未闭的修补只能在开胸体外循环下进行，这不仅手术风险高，而且术后并发症多，患者的术后管理也较复杂，一般的医院根本无法开展此类手术，故而单纯因卵圆孔未闭行手术治疗的患者较少。随着心脏微创手术技术的发展，介入封堵卵圆孔技术逐渐成熟，21 世纪初期我国开始开展 PFO 介入封堵术，随着介入器材的不断更新换代，介入医生技术的不断提高，PFO 介入封堵手术在 2012 年后有了明显的增多，人们对 PFO 的认识也不断加深。国外大量研究在对 PFO 封堵术后患者长期随访中证实了 PFO 介入封堵术的安全性[18, 19],我国开展手术时间较晚，目前对 PFO 介入封堵手术并发症的大数据分析研究较少。

5.1 封堵器血栓

在一项荟萃分析中[20]，在 1973 至 2012 年间搜索 Medline、Embase 和 Scopus 数据库，共有 28142 名行介入封堵手术（房间隔缺损封堵手术和 PFO 封堵手术）

患者纳入研究，发现最常见并发症是封堵器血栓形成，其发生率为 1.0%(95%CI 0.8%~1.0%)。在 Krumsdorf 等[21]对 1000 名进行了介入封堵术的患者术后血栓发生率评估，显示封堵器血栓发生率为 1.2%，不同封堵器之间血栓发生率存在显著差异 :AMPLATZER (0%)、HearoSEAL (7.1%)、 STARFlex (5.7%)、Helex (0.8%)。目前对与封堵器血栓形成的机制尚不明确。有学者认为是血流在经过封堵器表面时沉积的纤维蛋白或产生血液湍流导致凝血功能增强所致[22]。在封堵器血栓预防中，主要针对血栓形成途径使用相关药物，一般为抗血小板药物和抗凝药物，但对于抗血小板药物和抗凝药物的使用方案、使用剂量、使用时间目前并未有统一标准，主要基于一些生物学依据[23]，同时也未见不同抗栓药物方案的对比研究。

5.2 封堵器侵蚀

封堵器侵蚀的发生率罕见，封堵器侵蚀过程中，其中一些并发症可能是突然的 ,并可能危及生命 ,因而这一潜在的致命性并发症而被人们关注。2004 年 Amin 等[24]第一个报道封堵器腐蚀，研究中描述了 28 名房间隔封堵术后出现血流动力学变化，发生率 0.1%，19 例(68%)在封堵术后 72 小时内出现症状，8 例(29%)在术后 5 天至 8 个月内确诊 ,1 例(3.5%)在术后 3 年出现心包积液。26 例(92%)患者出现心脏穿孔，穿孔位置包括左心房顶部、右心房顶部、主动脉根部。随后 Amin 等[25]为了评价 Amplatzer PFO 装置封堵卵圆孔术中或术后发生的所有并发症,推荐减少并发症的技术措施的研究中，发现两名患者发生了封堵器侵蚀，发生率为 0.018%。

5.3 心率失常

心房颤动史 PFO 封堵术后最常见的心率失常类型，发生率 2%~5%[26]。Staubach 等[27]在 1349 名接受 PFO 封堵术的术后随访中，发现有 53 例(3.9%)患者发生新发心房颤动，高于老年人群。Taaffe 等[28]对 660 例患者封堵术后 30 天的随访中发现，Amplatzer、Helex1、STARFlex 封堵器心房颤动发生率分别为 4%（3/220）、0.9%（2/220）、5%（8/220），不同的封堵器心房颤动的发生率可能会有所不同，但和封堵器的大小与心房颤动却没有相关性。目前对于如何管理这种封堵术后心房颤动的相关研究很少，少数文献中[29]建议使用经典的抗凝和抗心律失常药物的治疗，而难治性心房颤动可以使用导管消融治疗。除此之外，还有 PFO 封堵术后出现房室传导阻滞的相关报道[30]，这可能原因是房室结靠近房间隔边缘的 Kochd 三角区，在置入 PFO 封堵器的过程中有损伤的可能，导致心脏电生理紊乱。

5.4 残余分流

PFO 封堵术后多见于少量残余分流，大量的残余分流罕见，常用的经胸心动超声检查常不能发现，需要使用食道超声心动图学造影检查，但食道超声心动图学造影属于半创伤性检查，随诊复查的患者常常不愿配合。临床上多见于患者出现原有症状无缓解或原有症状复发时，才会使用食道超声心动图学造影检查来评估有残余分流[26]。在这种情况下，可能会导致一些封堵术后出现残余分流患者的漏诊。在 Hornung 等[31]对 660 例行 PFO 封堵术患者 5 年的随访中发现有 24 例（3.6%）患者出现严重的残余分流需要重新置入封堵器，不同封堵器的发现严重的残余分流情况不同（P=0.0038），三种封堵器 Amplatzer、Helex、CSS 的残余分流发生率分别为 2 例(0.9%)、15 例(6.8%)、7 例(3.2%)。 同时有研究[22]显示封

堵术后残余分流可引起患者凝血活性明显升高，从而导致血栓事件的发生。从中我们可以看出，对于残余分流并发症也不可忽视。

5.5 其他并发症

其他并发症包括感染性心内膜炎、封堵器过敏、瓣膜损伤也可见相关文献中报道[32-34]。在儿童封堵手术中，因儿童处于生长发育过程中，置入儿童体内封堵器是否能随着生长发育而长期耐受，现有的研究数据很少。然而，在少量文献中有提到，在对儿童置入大型封堵器后的超声心动图和磁共振成像研究表明[35, 36]，封堵器与周围结构之间的距离会随着年龄的增长而增加，这可能会降低长期并发症的风险。

6. 总结与展望

综上所述，PFO 与偏头痛之间的相关性毋庸置疑，但 PFO 在导致偏头痛发病的过程中扮演着什么角色，在目前存在的诸多学说中，每一种都无法各自说服。从大量研究中可以看出，PFO 封堵术介入治疗具有术后并发症少，安全性高的特点，若 PFO 患者患有顽固性偏头痛在药物治疗效果差时，PFO 封堵术可作为一种可供选择的治疗措施。PFO 伴偏头痛的患者在行卵圆孔封堵术后，对 PFO 伴偏头痛患者封堵术后预防血栓形成药物方案，目前尚未有统一标准，可能需要更多的实践。相信随着临床实践的深入，分子生物技术的不断发展，基础研究的不断更新，手术技术的不断提高，对 PFO 合并偏头痛的生理及病理机制的研究的会更加深入，对 PFO 伴偏头痛的患者的封堵治疗更加安全、可靠。

参考文献

[1]Yu S, Liu R, Zhao G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey[J]. Headache, 2012,52(4):582-591.

[2]Hara H, Virmani R, Ladich E, et al. Patent foramen ovale: current pathology,

pathophysiology, and clinical status[J]. J Am Coll Cardiol, 2005,46(9):1768-1776.

[3]郑庆厚，朱鲜阳．卵圆孔未闭的诊断与治疗[J]．介入放射学杂志，2008(07):527-531.

[4]Del S M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study[J]. Cerebrovasc Dis, 1998,8 (6): 327-330.

[5]Schwedt T J, Demaerschalk B M, Dodick D W. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review[J]. Cephalalgia, 2008,28(5):531-540.

[6]Anzola G P, Magoni M, Guindani M, et al. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study[J]. Neurology, 1999,52(8):1622-1625.

[7]Wilmshurst P T, Nightingale S, Walsh K P, et al. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons[J]. Lancet, 2000,356(9242):1648-1651.

[8]Butera G, Biondi-Zoccai G G, Carminati M, et al. Systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence on migraine and patent foramen ovale percutaneous closure: much ado about nothing?[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010,75(4):494-504.

[9]Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale[J]. Ann Neurol, 2010,67 (2):221-229.

[10]Teive H A, Kowacs P A, Maranhao F P, et al. Leao's cortical spreading

depression: from experimental "artifact" to physiological principle[J]. Neurology, 2005,65(9):1455-1459.

[11] Saengjaroentham C, Supornsilpchai W, Ji-Au W, et al. Serotonin depletion can enhance the cerebrovascular responses induced by cortical spreading depression via the nitric oxide pathway[J]. Int J Neurosci, 2015,125(2):130-139.

[12] Naqvi T Z, Rafie R, Daneshvar S. Original Investigations. Potential faces of patent foramen ovale (PFO PFO)[J]. Echocardiography, 2010,27(8):897-907.

[13] Wilmshurst P T, Pearson M J, Nightingale S, et al. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura[J]. Heart, 2004,90(11):1315-1320.

[14] 李舜伟, 李焰生, 刘若卓, 等. 中国偏头痛诊断治疗指南[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011,17(02):65-86.

[15] Anzola G P, Frisoni G B, Morandi E, et al. Shunt-associated migraine responds favorably to atrial septal repair: a case-control study[J]. Stroke, 2006,37(2):430-434.

[16] Wahl A, Praz F, Tai T, et al. Improvement of migraine headaches after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism[J]. Heart, 2010,96(12):967-973.

[17] Xing Y Q, Guo Y Z, Gao Y S, et al. Effectiveness and Safety of Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure for Migraine (EASTFORM) Trial[J]. Sci Rep, 2016,6:39081.

[18] Sondergaard L, Kasner S E, Rhodes J F, et al. Patent Foramen Ovale Closure or

Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke[J]. N Engl J Med, 2017, 377 (11):1033-1042.

[19] Saver J L, Carroll J D, Thaler D E, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke[J]. N Engl J Med, 2017, 377(11):1022-1032.

[20] Abaci A, Unlu S, Alsancak Y, et al. Short and long term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: meta-analysis of 28,142 patients from 203 studies[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2013,82(7):1123-1138.

[21] Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2004,43(2):302-309.

[22] Rodes-Cabau J, Palacios A, Palacio C, et al. Assessment of the markers of platelet and coagulation activation following transcatheter closure of atrial septal defects[J]. Int J Cardiol, 2005,98(1):107-112.

[23] Lock J E, Rome J J, Davis R, et al. Transcatheter closure of atrial septal defects. Experimental studies[J]. Circulation, 1989,79(5):1091-1099.

[24] Amin Z, Hijazi Z M, Bass J L, et al. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004,63(4):496-502.

[25] Amin Z, Hijazi Z M, Bass J L, et al. PFO closure complications from the AGA registry[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2008,72(1):74-79.

[26] 何璐, 张玉顺. 单中心1336例经导管封堵卵圆孔未闭患者主要并发症回顾性分析[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2019,27(06):309-314.

[27] Staubach S, Steinberg D H, Zimmermann W, et al. New onset atrial fibrillation after patent foramen ovale closure[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2009,74 (6):889-895.

[28] Taaffe M, Fischer E, Baranowski A, et al. Comparison of three patent foramen ovale closure devices in a randomized trial (Amplatzer versus CardioSEAL-STARflex versus Helex occluder)[J]. Am J Cardiol, 2008,101 (9):1353-1358.

[29] Li X, Wissner E, Kamioka M, et al. Safety and feasibility of transseptal puncture for atrial fibrillation ablation in patients with atrial septal defect closure devices[J]. Heart Rhythm, 2014,11(2):330-335.

[30] Johnson J N, Marquardt M L, Ackerman M J, et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias following percutaneous atrial septal defect and patent foramen ovale device closure[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2011,78(2):254-261.

[31] Hornung M, Bertog S C, Franke J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale[J]. Eur Heart J, 2013,34(43):3362-3369.

[32] Wertman B, Azarbal B, Riedl M, et al. Adverse events associated with nickel allergy in patients undergoing percutaneous atrial septal defect or patent foramen ovale closure[J]. J Am Coll Cardiol, 2006,47(6):1226-1227.

[33] Habib G, Lancellotti P, Antunes M J, et al. 2015 ESC Guidelines for the

management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)[J]. Eur Heart J, 2015, 36(44):3075-3128.

[34] Hiraishi M, Tanaka H, Motoji Y, et al. Impact of Right Ventricular Geometry on Mitral Regurgitation After Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect[J]. Int Heart J, 2015,56(5):516-521.

[35] Raboisson M J, Hugues N, Dahdah N, et al. Large Amplatzer atrial septal occluder in growing children: an echographic study[J]. Cardiol Young, 2015,25 (3):468-475.

[36] Lapierre C, Hugues N, Dahdah N, et al. Long-term follow-up of large atrial septal occluder (Amplatzer device) with cardiac MRI in a pediatric population[J]. AJR Am J Roentgenol, 2012,199(5):1136-1141.